

Upadacitinib v léčbě revmatoidní artritidy

prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc. Revmatologický ústav, Praha

Souhrn: Upadacitinib je třetí schválený inhibitor Janus kinázy (JAK) pro léčbu revmatoidní artritidy. Má vysokou selektivitu pro inhibici JAK-1 a výhodnou farmakokinetiku, umožňující podávání 1× denně. V rozsáhlém programu klinického zkoušení byly provedeny studie u pacientů MTX naivních, MTX selhávajících a anti-TNF selhávajících léků. Dvě studie byly v monoterapii, ostatní byly v kombinaci s MTX nebo csDMARD. Ve všech studiích prokázal upadacitinib výbornou klinickou účinnost, když bylo vždy dosaženo primárních a všech sekundárních kritérií. Ve srovnávací studii SELECT-COMPARE byl v kombinaci s MTX účinnější než adalimumab v kombinaci s MTX. Kromě klinických parametrů a pacientem hlášených ukazatelů (bolest, ztuhlost, funkce) docházelo i ke zpomalení rentgenové progresi. Bezpečnostní profil upadacitinibu je velmi podobný jako u biologických léků. Nejčastějším nežádoucím účinkem jsou běžné a závažné infekce, častější než po anti-TNF jsou infekce herpes zoster. Bezpečnostní profil je podobný jako u celé skupiny JAK inhibitorů. Zvýšené riziko hluboké žilní trombózy a tromboembolismu zatím nebylo zjištěno, přestože se ojedinělé případy vyskytly, ale nebyly častější než po adalimumabu, jak bylo zjištěno ve studii SELECT COMPARE. V tomto smyslu je třeba provádět další výzkum. Upadacitinib představuje nový perorálně podávaný lék pro léčbu středně těžké a těžké revmatoidní artritidy. Dosavadní výsledky prokazují dobrý profil účinnost/bezpečnost.

Klíčová slova: revmatoidní artritida, inhibitory Janus kináz, biologická léčba

Revmatoidní artritida (RA) je chronické zánětlivé onemocnění, které postihuje kolem 1 % populace a které je příčinou výrazné morbidity, ale i zvýšené mortality svých nositelů [1]. Terapie RA se v posledních dvaceti letech výrazně zlepšila, a to především zavedením biologických chorobu modifikujících léků RA (bDMARD). Tyto léky působí cíleně, a proto jsou účinnější než tzv. konvenční DMARD (csDMARD), jejichž nejdůležitějším představitelem je metotrexát (MTX).

Biologické léky nejen významně ovlivňují symptomy onemocnění a tím zlepšují kvalitu života, ale i zpomalují až zastavují rentgenovou progresi RA. Do klinické praxe bylo postupně uvedeno pět bDMARD, které mají jako mechanismus účinku blokádu TNF, dva léky blokující IL-6, jeden lék blokující IL-1, jeden lék vyvolávající depleci B buněk a jeden lék, který blokuje kostimulaci aktivace T lymfocytů (tab. 1).

Přestože tyto léky přinesly až revoluční pokrok do léčby RA, mají i určité limity. Prvním z nich je, že jsou účinné jen u části pacientů – kolem 30 % léčených nemá dostatečnou odpověď na léčbu, a to ani při switchích biologických léků. Klinické remise je v registrech biologické léčby dosaženo pouze asi ve 40 % případů. Druhým limitem je nutnost parenterální aplikace, a to intravenózní či

subkutánní, která je pro část pacientů obtěžující. Třetím limitem je imunogenicitá bDMARD, která vyvolává tvorbu protilátek proti léku a snižuje účinné hladiny léku a tím i účinnost. Posledním limitem je pak cena biologického léku, která zůstává i po zlevnění při nástupu biosimilárních léků stále vysoká.

Zájem výzkumníků se přesunul z vnějšího prostředí do buňky.

Inhibitory Janus kináz

Inhibitory Janus kináz (JAK inhibitory) představují novou skupinu DMARD, kterou jsme si zvykli označovat jako tzv. cílené syntetické léky nebo v angličtině targeted synthetic DMARD – tsDMARD. Již sám název obsahuje obě základní charakteristiky této skupiny.

- ▶ Nejde podle původu o biologické léky, ale syntetickým (chemickým) postupem vyrobené malé molekuly.
- ▶ Jde o cíleně působící léky, které ovlivňují na molekulární úrovni prozánětlivé děje významné pro patologický, autoimunitní proces u revmatoidní artritidy a dalších chronických autoimunitních onemocnění.

Co se týče mechanismu účinku, klinické účinnosti, nežádoucích účinků (NÚ), ale i ceny, mají tyto léky blíže k bDMARD.

JAK představují rodinu tyrosinkináz, které působí intracelulárně. Jsou asociovány s receptory a zprostředkují jejich signální transdukcii. Jde o receptory pro významné prozánětlivé cytokiny, jako jsou interleukiny (IL) 2, 6, 12, 15 a 23, interferony a faktor stimulační kolonie granulocytů-makrofágů (GM-CSF) [2]. Do rodiny JAK patří JAK1, JAK2, JAK3 a TYK2. Po navázání cytokinů na buněčné receptory dochází k fosforylaci intracelulární části receptorů a JAK. Následuje navázání a fosforylace proteinů skupiny STAT, které v aktivované fosforylované formě dimerizují, přestupují do buněčného jádra a navázáním na promotory cílových genů ovlivňují expresi cílových genů [3].

Inhibitory JAK byly cíleně vyvinuty k léčbě RA. Tofacitinib selektivně inhibuje JAK1, JAK2 a JAK3 s funkční buněčnou specifikitou pro JAK1 a JAK3 nad JAK2 [4]. Baricitinib selektivně inhibuje JAK1 a JAK2 [5]. Upadacitinib má větší selektivitu pro JAK1 než ostatní

Tabulka 1 Rozdělení registrovaných chorobu modifikujících léků (DMARD) pro revmatoidní artritidu. Upraveno podle [25].

Syntetické DMARD		Biologické léky	
Konvenční (csDMARD)	Cílené (tsDMARD)	Originální (boDMARD)	Biosimilární (bsDMARD)
Např. metotrexát, leflunomid, sulfasalazin, hydroxychlorochin	Tofacitinib, baricitinib, upadacitinib	Inhibitory TNFα: infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab pegol, golimumab	Etanercept, infliximab, adalimumab, rituximab
		S jiným mechanismem účinku: rituximab, abatacept, tocilizumab, anakinra, sarilumab	

JAK inhibitory [6]. Dalším selektivním JAK1 inhibitorem s brzy očekávanou registrací je filgotinib [7]. Dalšími JAK inhibitory ve vývoji jsou peficitinib a decernotinib.

Tofacitinib (Xeljanz) byl prvním JAK inhibitorem schváleným pro léčbu RA, a to na základě rozsáhlého klinického zkoušení fáze I–III [8]. Tofacitinib prokázal účinnost u celého spektra pacientů s RA, tzn. MTX naivních, MTX a dalších tsDMARD selhávajících a TNF selhávajících. Byl zkoušen v monoterapii i v kombinaci s MTX. Příznivě byly ovlivněny jak příznaky a symptomy RA, tak strukturální progresse. V komparativní non-inferiorní studii s adalimumabem prokázal stejnou účinnost [9]. Schválenou dávkou u RA je 2x denně 5 mg, přičemž je zkoušena také formulace 11 mg 1x denně. Aktuálně není tofacitinib doporučován u pacientů nad 65 let, u kterých je jiná alternativa léčby (viz bezpečnost léčby).

Baricitinib (Olumiant) byl schválen v roce 2017 v dávkě 2 a 4 mg denně pro léčbu středně a silně aktivní RA, kteří selhali na léčbě csDMARD. FDA schválila baricitinib v dávkě 2 mg denně později. Rovněž baricitinib byl zkoušen u celého spektra pacientů s RA, a to ve studiích RA-Begin, RA-Build, RA-BEAM, RA-BEACON, RA-BEYOND, přičemž všechny studie měly dlouhodobé extenze [10]. Velmi důležitá je studie BEAM [11]. Šlo o randomizovanou, dvojitě slepou, placebem a aktivním komparátorem (adalimumabem) kontrolovanou studii, do které byli zařazeni pacienti, u nichž selhala léčba MTX. V této studii byl baricitinib s MTX účinnější než adalimumab s MTX v primárním ukazateli (ACR 20) a v některých sekundárních ukazatelích od týdne 8 do týdne 52 ($p = 0,01$). Proporce pacientů, kteří docílili remise po baricitinibu, byly rovněž vyšší, statistické významnosti v porovnání s adalimumabem však nedosáhly.

Upadacitinib

Experimentálně bylo zjištěno, že z hlediska potlačení zánětu a zastavení destrukce kloubů je nutná inhibice signální transdukce prozánětlivých cytokinů včetně IL-6 a IFN alfa, beta, gama. Nejdůležitější je pak inhibice JAK1. Proto byl vyvinut vysoce selektivní inhibitor JAK1 upadacitinib, který má 58–74x vyšší selektivitu pro inhibici JAK1 než JAK2 a 100x vyšší než JAK3 [6, 24]. Hypotézou za vývojem upadacitinibu bylo, že vyšší účinnost proti JAK1 bude maximalizovat účinnost u RA, přičemž bude omezen vliv na fyziologické funkce JAK enzymů (např. hematopoézu, imunologické funkce).

Základní farmakokinetické parametry

Upadacitinib (RINVOQ) je perorální lék, který se podává v jedné denní dávce. Byl zkoušen v dávkách 15 a 30 mg, přičemž schválenou dávkou u RA bude pravděpodobně 15 mg 1x denně. Upadacitinib má dávkově proporcionální farmakokinetiku s bifazickým vylučováním a terminálním poločasem 9–14 hodin po aplikaci formulace s extendovaným uvolňováním. Silné CYP3A4 inhibitory zvyšují expozici upadacitinibu o 75 %. Silné CYP3A4 induktory snižují expozici upadacitinibu o polovinu. Není nutná adjustace dávky při použití dalších léků na základě farmakokinetické interakce. Při současném podání MTX nejsou farmakokinetické parametry upadacitinibu ovlivněny. Mírné, střední ani silné ledvinné poškození ani jaterní poškození nemají klinicky relevantní efekt na systémovou expozici (méně než 45 % AUC nebo Cmax oproti osobám s normálními renálními a hepatálními funkcemi) [11]. Lze konstatovat, že farmakokinetické parametry upadacitinibu jsou výhodné.

Klinické studie

Po úspěšném dokončení fáze I a II klinického zkoušení byl proveden rozsáhlý program klinického zkoušení fáze III. Studie byly provedeny u celého spektra RA, tzn. u pacientů MTX naivních (SELECT-Early), MTX selhávajících (SELECT-Monotherapy a SELECT Compare), csDMARD selhávajících (SELECT-Next), bDMARD selhávajících (SELECT-Beyond, SELECT-Choice). Dvě studie (Mono, Early) byly studie v monoterapii, ostatní byly v kombinaci s MTX nebo csDMARD (tab. 2).

Upadacitinib monoterapie

Do studie SELECT-Early byly zařazováni pacienti naivní na léčbu MTX. Ve dvou větvích byl podáván upadacitinib buď v dávce 15 mg, nebo 30 mg a ve třetí větvi MTX [12]. Po upadacitinibu byla získána po 12 týdnech léčby signifikantně lepší účinnost než po MTX při hodnocení pomocí ACR 50 (52,1; 56,4 vs. 28,3 %; $p < 0,001$) a remise podle DAS 28-CRP v týdnu 24 (48,3; 50,0 vs. 18,5 %; $p < 0,001$). Obdobný výsledek byl získán i u všech sekundárních ukazatelů a přetrvával i po 24 týdnech.

Do studie SELECT-Monotherapy byli zařazováni pacienti s nedostatečnou odpovědí na MTX [13]. Do studie bylo zařazeno ve 138 centrech ve 24 zemích celkem 648 pacientů, kteří byli randomizováni do tří větví – v první byli switchováni z MTX na monoterapii upadacitinibem 15 mg, ve druhé skupině na 30 mg upadacitinibu denně a třetí skupina pokračovala v zavedené léčbě MTX.

Tabulka 2 Přehled programu fáze III upadacitinibu u revmatoidní artritidy. Upraveno podle [26].

Studie	SELECT-Early	SELECT-Monotherapy	SELECT-Compare	SELECT-Next	SELECT-Beyond	SELECT-Choice
Populace	MTX-naivní	MTX-IR	MTX-IR	csDMARD-IR	bDMARD-IR	bDMARD-IR
Typ terapie	Monoterapie	Monoterapie	Kombinace	Kombinace	Kombinace	Kombinace
Doprovodná medikace	–	–	MTX	csDMARDs	csDMARDs	csDMARDs
Aktivní komparátor	MTX	MTX	ADA	–	–	ABT
Doba trvání	12 týdnů	14 týdnů	26 týdnů	12 týdnů	12 týdnů	24 týdnů
Skutečný stav	1 002	648	1 629	661	499	614

Primárním cílem bylo ACR 20 v týdnu 14 a druhým primárním cílem bylo dosažení stavu nízké aktivity (LDA) hodnocené pomocí DAS 28-CRP v týdnu 14. Primárního cíle bylo dosaženo v obou kritériích. Konkrétně ACR 20 bylo dosaženo ve skupině, která pokračovala v léčbě MTX ve 41 % případů, zatímco ve skupině léčené upadacitinibem 15 mg v 68 % a ve skupině léčené upadacitinibem 30 mg pak v 71 % případů ($p = 0,001$ pro obě skupiny s upadacitinibem oproti placebo). Signifikantní rozdíly obou dávek monoterapie upadacitinibem oproti MTX byly i ve druhém primárním kritériu a ve všech sekundárních kritériích.

Upadacitinib v kombinované léčbě s csDMARD

Upadacitinib byl zkoušen jednak v kombinaci s MTX, jednak v kombinaci i s ostatními csDMARD. Pravděpodobně nejdůležitější studií fáze III klinického zkoušení je studie SELECT-Compare [14, 15]. Do studie byli zařazováni pacienti, kteří selhávali na léčbě MTX. Pacienti byli randomizováni do tří skupin: první skupina dostávala placebo (pouze MTX), druhá skupina měla 15 mg upadacitinibu a MTX, třetí skupina pak adalimumab a MTX v dávce 40 mg ob týden s. c. Šlo o randomizovanou, dvojitě zaslepenou studii kontrolovanou placebem a s aktivním komparátorem. Pacienti na MTX byli zařazováni do studie přímo, bez tzv. washout periody. Přechod na tzv. záchranou medikaci byl možný v týdnech 14, 18 a 22 u pacientů, kteří nedocílili zlepšení alespoň o 20 % v počtu oteklých kloubů, citlivých kloubů nebo CDAI. Pacienti, kteří nedocílili odpovědi na placebo nebo adalimumabu, byli switchováni na upadacitinib a pacienti na upadacitinibu pak na adalimumab. Do studie bylo zařazeno celkem 1 629 pacientů.

Z pacientů zařazených na začátku studie k léčbě adalimumabem muselo být switchováno do 26. týdne na záchranou medikaci upadacitinibem 49 %, což bylo signifikantně více než z upadacitinibu na adalimumab (39 %). Primární cíle studie byly dosažení ACR 20 a remise (DAS 28-CRP) v týdnu 12 a inhibice rentgenové progresy v týdnu 26. Zlepšení ACR 20 bylo docíleno u 71 % pacientů s upadacitinibem ve srovnání s 36 % pacientů na placebo. DAS 28-CRP skóre $< 2,6$ bylo pozorováno u 29 % pacientů na upadacitinibu ve srovnání s 6 % na placebo. Upadacitinib byl účinnější také ve všech sekundárních ukazatelích účinnosti. Rentgenová progresy byla signifikantně inhibována u pacientů na upadacitinibu než po placebo ($p < 0,001$). Ve druhé fázi byla studie SELECT-Compare protažena do týdne 48. Výsledky byly konzistentní s výsledky po 26. týdnu. Odpovědi ve skupině původně randomizované na upadacitinib byly lepší než na adalimumab a to se týká jak ukazatelů aktivity, klinické remise, bolesti, funkce, tak i rentgenové progresy. Obě switchované skupiny docílily klinické odpovědi, ale proporce pacientů, kteří docílili CDAI indexu nižšího než 10 po šesti měsících, byla vyšší ve skupině, která switchovala z adalimumabu na upadacitinib, než z upadacitinibu na adalimumab. Tato studie je významná tím, že prokázala v dvojitě zaslepeném uspořádání účinnost switchů z bDMARD na tsDMARD i obráceně.

Do studie SELECT-Beyond byli zařazováni pacienti, kteří selhali minimálně na jednom bDMARD. V době studie s upadacitinibem užívali současně csDMARD, takže šlo o studii s kombinovanou

Tabulka 3 Na léčbě závislé nežádoucí účinky – srovnání upadacitinibu a adalimumabu (nežádoucí účinek na 100 pacientoroků, 95% CI). Upraveno podle [15].

Nežádoucí účinky	Upadacitinib 15 mg denně; n = 1 417; 1243,3 pacientoroku	Adalimumab; n = 579; 467,8 pacientoroku
Všechny NÚ	266,4 (257,4–275,6)	294,8 (279,4–310,8)
Závažné NÚ	12,9 (11,0–15,1)	15,6 (12,2–19,6)
NÚ vedoucí k přerušení léčby	7,4 (6,0–9,1)	11,1 (8,3–14,6)
Infekce	86,8 (81,7–92,1)	79,1 (71,2–87,6)
Závažné infekce	4,1 (3,1–5,4)	4,3 (2,6–6,6)
Oportunní infekce	0,7 (0,3–1,4)	0,6 (0,1–1,9)
Herpes zoster	3,1 (2,2–4,2)	1,3 (0,5–2,8)
Hepatální abnormalita	17,7 (15,4–20,2)	13,9 (10,7–17,7)
GIT perforace	0,2 (0–0,7)	0
Jakákoli malignita	0,4 (0,1–0,9)	0,6 (0,1–1,9)
MACE	0,4 (0,1–0,9)	0,4 (0,1–1,5)
Venózní tromboembolické příhody	0,3 (0,1–0,8)	1,1 (0,3–2,5)
Úmrtí	0,4 (0,1–0,9)	0,9 (0,2–2,2)

léčbou. Pacienti byli randomizováni do skupiny léčené 15 nebo 30 mg upadacitinibu, nebo placebem. Trvání zaslepené části studie bylo 24 týdnů. Primárními cíli byly odpověď ACR 20 a dosažení stavu nízké aktivity. Obou primárních cílů bylo dosaženo [16].

V následné, sekundární studii byly podrobně vyhodnoceny ukazatele kvality života shrnované pod název PRO (patient reported outcomes). Signifikantního zlepšení bylo po obou dávkách upadacitinibu oproti placebo dosaženo po 12 týdnech v primárním ukazateli. Dále bylo výraznější odpovědi docíleno po upadacitinibu při globálním hodnocení aktivity pacientem (PtGA), bolesti na VAS, hodnocení kvality života a funkce (HAQ-DI) a ranní ztuhlosti (vše upadacitinib vs. placebo $p = 0,001$). Délka ranní ztuhlosti byla zkrácena po upadacitinibu 15 mg o 43 %, po upadacitinibu 30 mg o 58 % zatímco po placebo o 15 %. Důležitá je také rychlost nástupu účinku. Zatímco medián času pro nástup účinku na bolest na VAS byl po upadacitinibu 2 týdny, po placebo 4 týdny [17]. V kontextu této studie je diskutován výrazný vliv upadacitinibu na ovlivnění bolesti, který může být proporcionálně vyšší, než by odpovídalo jen ovlivnění aktivity nemoci.

Souhrnné výsledky klinických studií fáze III ukazují tab. 3.

Bezpečnost léčby upadacitinibem

Bezpečnostní profil upadacitinibu je velmi podobný jako u biologických léků s výjimkou vyššího rizika herpes zoster. Diskutována je otázka rizika hluboké žilní trombózy a tromboembolismu. Zatím data ukazují na téměř shodná bezpečnostní rizika u celé skupiny JAK inhibitorů. Významný vliv na bezpečnost léčby má pak u JAK inhibitorů jejich dávka.

Srovnání bezpečnostního profilu upadacitinibu a TNF blokátoru

Srovnání bezpečnostního profilu upadacitinibu a TNF inhibitoru (adalimumabu) přinesla studie SELECT-Compare [15] (tab. 4). Výskyt závažných NÚ byl ve skupině léčené upadacitinibem 12,9 na 100 pacientoroků, zatímco po adalimumabu 15,6 na 100 pacientoroků. Závažné infekce byly obdobné: 4,1 vs. 4,3 na 100 pacientoroků. Výskyt infekce herpes zoster byl častější po upadacitinibu než po adalimumabu (3,1 vs. 1,3 na 100 pacientoroků). Žádné rozdíly nebyly ve výskytu oportunních infekcí a tuberkulózy. Výskyt malignit byl velmi nízký a obdobný v obou skupinách. Výskyt větších kardiovaskulárních (KV) komplikací (tzv. MACE) byl v obou skupinách identický a činil 0,4 na 100 pacientoroků. Po upadacitinibu se vyskytl jeden případ hluboké žilní trombózy, dva pacienti měli plicní embolii a jeden obojí. Po adalimumabu byli 4 pacienti s hlubokou žilní trombózou a jeden s plicním embolismem.

Určité rozdíly mezi upadacitinibem a adalimumabem byly zjištěny v některých laboratorních ukazatelích. Hepatální abnormality byly častější po upadacitinibu než po adalimumabu (17,7 vs. 13,9 na 100 pacientoroků), přičemž elevace ALT/AST stupně 3, 4 nebyly příliš časté a mírně častější po adalimumabu. Po upadacitinibu byly také častější elevace CK třetího stupně, ale jen dva pacienti byli symptomatictí (svalová slabost, svalová bolest) a nevyskytl se žádný případ rhabdomyolýzy. Na skupinové úrovni zůstávaly hladiny Hb, neutrofilů, lymfocytů a destiček stejné. Bylo zde několik pacientů s poklesem Hb, neutrofilů a lymfocytů 3 st., ale jejich počet byl v obou skupinách stejný. Upadacitinib také ovlivňuje

Tabulka 4 Výsledky upadacitinibu v klinických studiích. Upraveno podle [4].

Studie	Odpověď ACR	DAS ≤ 3,2
SELECT-Early (n = 945; 12 týdnů)		
Upadacitinib 15 mg 1× denně	ACR 50: 52,1 %	48,3 %
Metotrexát 1× týdně	ACR 50: 28,3 %	18,5 %
SELECT-Monotherapy (n = 648; 14 týdnů)		
Upadacitinib 15 mg 1× týdně	ACR 20: 68 %	45 %
Metotrexát 1× týdně	ACR 20: 41 %	19 %
SELECT-Next (n = 661; 12 týdnů)		
Upadacitinib 15 mg 1× denně	ACR 20: 64 %	48 %
Placebo	ACR 20: 36 %	17 %
SELECT-Compare (n = 1 629; 12 týdnů)		
Upadacitinib 15 mg 1× denně	ACR 20: 71 %	45 %
Placebo	ACR 20: 36 %	14 %
Adalimumab 40 mg s. c. každé 2 týdny	ACR 20: 63 %	29 %
SELECT-Beyond (n = 498; 12 týdnů)		
Upadacitinib 15 mg 1× denně	ACR 20: 65 %	43 %
Placebo	ACR 20: 28 %	14 %

jako další JAK inhibitory a především IL-6 inhibitory spektrum lipidů. Bylo také zaznamenáno průměrné zvýšení HDL-cholesterolu a LDL-cholesterolu po léčbě upadacitinibem, přičemž ale poměr LDL-C/HDL-C a totálního cholesterolu zůstával stejný.

V závěru publikace autoři konstatují, že srovnávací studie nepřinesla signály toxicity upadacitinibu, které by nebyly známé.

Integrovaná bezpečnostní analýza upadacitinibu

Do integrované bezpečnostní analýzy upadacitinibu bylo zahrnuto pět pivotních studií fáze III klinického zkoušení upadacitinibu. Do analýzy bylo zahrnuto 3 834 pacientů, z nichž 2 630 dostávalo upadacitinib v dávce 15 mg a 2 104 v dávce 30 mg denně. Celková expozice byla 4 020 pacientoroků [18].

Frekvence závažných NÚ byla po upadacitinibu 15 mg obdobná jako po adalimumabu (15,0 vs. 15,6 na 100 pacientoroků) a vyšší než po MTX (11,9) a než po placebo (9,3). Závažné NÚ byly častější při dávce upadacitinibu 30 mg denně (21,3).

Závažné infekce byly po upadacitinibu stejně časté jako při jiných biologických léčích a např. ve srovnání s adalimumabem (3,8 vs. 4,3 na 100 pacientoroků). Infekce herpes zoster byly častější u pacientů léčených upadacitinibem (15 mg) než adalimumabem, MTX nebo placebem (3,7 vs. 1,3 vs. 1,4 vs. 1,1 na 100 pacientoroků). Výskyt infekcí herpes zoster byl výrazně častější při dávce 30 mg než 15 mg (7,0 vs. 3,7 na 100 pacientoroků). Většina infekcí herpes zoster byla nezávažných, postihujících jeden nebo maximálně dva dermatomy, a nevyskytlo se postižení CNS. Stejně jako u jiných JAK inhibitorů byl výskyt herpes zoster vyšší v asijské populaci [19]. Výskyt oportunních infekcí byl stejný ve všech skupinách. Vyskytly se tři případy tuberkulózy na upadacitinibu 15 mg, dva případy na upadacitinibu 30 mg a jeden na adalimumabu.

Velmi sledovaným bezpečnostním ukazatelem při léčbě bDMARD jsou tzv. velké KV příhody, kam patří KV úmrtí, infarkt myokardu a iktus (anglicky označované jako MACE). Pacienti s RA mají 2× zvýšené riziko KV morbidity a mortality [20]. Výskyt MACE ve studiích s upadacitinibem 15 mg byl stejný jako po adalimumabu a MTX (0,6 vs. 0,4 vs. 0,5 na 100 pacientoroků). U pacientů léčených upadacitinibem docházelo podobně jako po jiných JAK inhibitorych a IL-6 blokátorech ke změnám ve spektru lipidů. Zvyšoval se výskyt celkového cholesterolu, LDL-C, HDL-C, ale aterogenní indexy včetně ApoB/ApoA1 se neměnily. Nebyl nalezen žádný vztah ve spektru lipidů s klinickou příhodou MACE [21].

Dalším velmi sledovaným bezpečnostním ukazatelem při léčbě JAK inhibitory je možný vznik hluboké žilní trombózy (VTE) a následného tromboembolismu. Přestože určitý signál zvýšeného rizika VTE vznikl již v dřívějších studiích, jednoznačnou odpověď o zvýšeném riziku VTE při léčbě tofacitinibem u osob se zvýšeným rizikem VTE podala až analýza nedávno dokončené studie nových uživatelů tofacitinibu oproti anti-TNF v kombinované metaanalýze s předcházejícími studiemi [22]. Na jejím základě EMA nedoporučuje užívat tofacitinib v dávce vyšší než 5 mg 2× denně. Dále nedoporučuje užívat tofacitinib u pacientů starších 65 let, u kterých existuje jiná alternativa léčby [23]. Zvýšené riziko VTE a tromboembolismu bylo také zjištěno po užívání baricitinibu. Toto riziko vplynulo již z analýzy randomizovaných studií (0,0 pro placebo,

0,53 pro baricitinib), k dalšímu zvýšení došlo v květnu 2019 (0,09 % v únoru 2019; 0,13 % v květnu 2019; v červenci 2019 již bylo 114 případů z postmarketingových hlášení – EMA). EMA provádí také úpravu SPC a doporučuje přerušit léčbu baricitinibem v případě vzniku VTE nebo tromboembolismu.

V integrované bezpečnostní analýze studií s upadacitinibem však nebyl zjištěn vyšší výskyt tromboembolismu v dávce 15 mg i 30 mg oproti placebo, MTX ani adalimumabu [18].

Nebyl zjištěn větší výskyt malignit ani úmrtí po upadacitinibu oproti kontrolám.

Závěr bezpečnosti: Bezpečnostní profil upadacitinibu byl popsán na základě extenzivního programu klinického zkoušení. Lze konstatovat, že je obdobný jako u adalimumabu. Je tedy znám revmatologům a jeho monitorování je proveditelné v běžné klinické praxi. Infekce jsou stejně časté jako po jiných bDMARD a JAK

inhibitorech. Výskyt infekcí herpes zoster je vyšší než po anti-TNF a MTX, ale je srovnatelný s jinými JAK inhibitory. Na rozdíl od dalších JAK inhibitorů zatím nebyl vyšší výskyt tromboembolií, ale další studie hodnotící výskyt trombóz jsou nutné.

Závěr

Upadacitinib (RINVOQ) je inhibitor JAK schválený FDA a EMA pro léčbu dospělých pacientů se středně a silně aktivní RA u pacientů, kteří selhávali na léčbě MTX. Jde o třetí JAK inhibitor schválený pro léčbu RA. Může být používán v monoterapii nebo v kombinaci s MTX či dalšími csDMARD. Nebyly provedeny studie srovnávající JAK inhibitory mezi sebou. Závažné infekce, infekce herpes zoster a trombózy byly v průběhu klinického zkoušení upadacitinibu hlášeny.

Literatura na www.actamedicinae.cz/literatura

Kontakt: prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc. | Revmatologický ústav, Praha | Na Slupi 4, 128 50 Praha 2 | e-mail: pavelka@revma.cz

TŘEBOŇSKÉ REVMATOLOGICKÉ DNY 2021

16. – 18. 6. 2021, Třeboň | Konferenční centrum Roháč

Pořadatel: Česká revmatologická společnost ČLS JEP



www.revmatologicka-spolecnost.cz/trebon2021



ČRS | Česká revmatologická společnost ČLS JEP

Organizace

